

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

93-812018/45 B02 TANA 29.03.82  
 TANABE SEIYAKU KK \*J5 8167-598-A  
 29.03.82-JP-051909 (03.10.83) A61k-31/70 C07h-09/16  
 Adenosine derivs. - having fibrinolysis-accelerating action

B(4-B3, 12-H2) 2

147

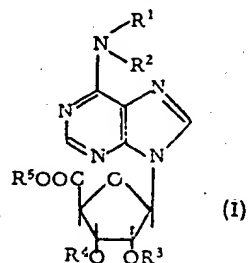
lower alkoxy lower alkylidene;  
 R<sup>5</sup> is lower alkyl).

#### USE

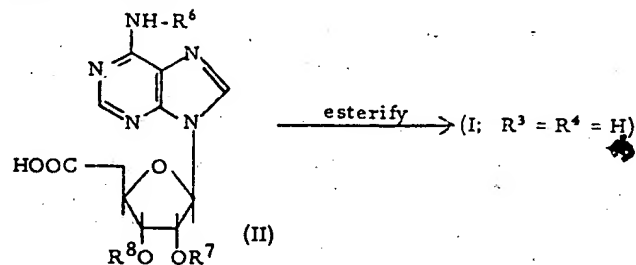
(I) have fibrinolysis accelerating action.

#### PREPARATION

C83-109263 Adenosine derivs. of formula (I) and their acid addn. salts are new:



(R<sup>1</sup> is H or lower alkanoyl;  
 R<sup>2</sup> is lower alkyl, lower alkanoyl, lower alkylcarbamoyl or phenylcarbamoyl;  
 R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are each H or lower alkanoyl, or together form



(R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are H or in combination form lower alkylidene).  
 (I; R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H) can be acylated to give (I; R<sup>3</sup> = lower

J58167598-A+

alkanoyl; R<sup>4</sup> = H or lower alkanoyl).

EXAMPLE

2',3'-O-Isopropylideneadenosine-5'-carboxylic acid (30g.) was dissolved in DMA (300 ml.). MeI (50 ml.) was added with ice-cooling. The mixt. was stirred at room temp. overnight. Ether (500 ml.) was added into mixt. Pptd. crystals were washed with ether and dried to give 2',3'-O-isopropylidene-N<sup>6</sup>-methyl-adenosine-5'-carboxylic acid (IIa) (21.5g.) in 68.7% yield.

(IIa) (15.5g.) was added into methanol (300 ml.). SOCl<sub>2</sub> (4.3 ml.) was added dropwise. The mixt. was stirred at room temp. overnight. Ether was added. Resultant crystals were washed with ether and dried to give N<sup>6</sup>-methyl-adenosine-5'-carboxylic acid methyl ester hydrochloride (21.5g.), in quantitative yield, m.pt. 168-170°C. (13ppW69DAHDwgNo0/0).

J58167598-A

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58-167598

⑪ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 H 19/16  
A 61 K 31/70

識別記号  
ACB

庁内整理番号  
7252-4C  
6675-4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)10月3日

発明の数 9  
審査請求 未請求

(全 13 頁)

⑭ アデノシン誘導体及びその製法

東京都練馬区石神井町8丁目12  
番地7号

⑯ 特 願 昭57-51909  
⑰ 出 願 昭57(1982)3月29日  
⑱ 発 明 者 飯島郁夫  
浦和市木崎1160番地8-403号  
⑲ 発 明 者 中尾明夫  
上尾市大字原市3336原市団地4  
-4-208  
⑳ 発 明 者 大石篤郎

㉑ 発 明 者 佐々木靖彦  
浦和市神田85-1浦和ニューハ  
イツ410  
㉒ 発 明 者 守田隆志  
川越市大字並木13番49号  
㉓ 出 願 人 田辺製薬株式会社  
大阪市東区道修町3丁目21番地  
㉔ 代 理 人 弁理士 中嶋正二

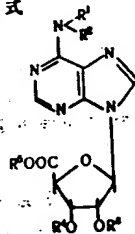
明 細 書

発明の名称

アデノシン誘導体及びその製法

特許請求の範囲

1. 一般式



(但し、R'は水素原子又は低級アルカノイル基を

表わし、Rは低級アルキル基、低級アルカノイル基、

低級アルカニル置換カルバモイル基又はア

ルカニル基を表わし、R1及びR2は同一又は異な

る水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基

又は低級アルカニル置換カルバモイル基を表わす。

に許容しうる置付加塩。

2. 一般式(1)において、R'が水素原子又は炭素  
数2-5のアルカノイル基である特許請求の範囲  
第1項記載の化合物。

3. 一般式(1)において、R'が炭素数1-4のアル  
キル基、炭素数2-5のアルカノイル基、炭素  
数1-4のアルキル置換カルバモイル基又はア  
ルカニル置換カルバモイル基である特許請求の範囲  
第1項記載の化合物。

4. 一般式(1)において、R'及びRが同一又は異  
な水素原子もしくは炭素数1-4のアルキル基

を表わす特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5. 一般式(1)において、R'が水素原子又は炭素

数2-5のアルカノイル基である特許請求の範囲

第1項記載の化合物。

6. 一般式(1)において、R'が炭素数1-4のアル

キル基、炭素数2-5のアルカノイル基、炭素

数1-4のアルキル置換カルバモイル基又はア

ルカニル置換カルバモイル基である特許請求の

範囲第1項記載の化合物。

7. 一般式(1)において、R'及びRが同一又は異

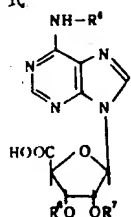
な水素原子もしくは炭素数1-4のアルキル基

を表わす特許請求の範囲第1項記載の化合物。

ルカルバモイル基又はフェニルカルバモイル基であり、 $R^1$ 及び $R^2$ が同一又は異なって水素原子、アセチル基もしくはプロピオニル基であるか、或いは両者が一緒になってメトキシエチリデン基を形成しており、 $R^3$ がメチル基である特許請求の範囲第1項、第2項、第3項、第4項又は第5項記載の化合物。

7. 化合物が 3'-O-アセチル-N'-アセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステルもしくはその薬理的に許容しうる酸付加塩である特許請求の範囲第6項記載の化合物。

## 五、一般式

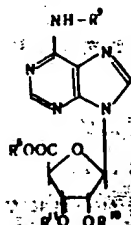


( II )

(但し、 $R^1$ は低級アルキル基を表わし、 $R^2$ 及び $R^3$ は水素原子、或いは両者が一緒になって低級アルキリデン基を形成していることを表わす。)

アルキル基又は低級アルキルカルバモイル基を表わす。)

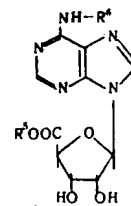
で示される N-置換アデノシン誘導体を低級アルカノイル化剤と縮合させ、要すれば生成物をその 2 表理的に許容しうる酸付加塩に変換することの特権とする一般式



(b) (5) DPP

[illegible]

で示されるアデノシン-5'-カルボン酸誘導体をエステル化し、要すれば生成物をその薬理的に許容しうる酸付加塩に変換することの特徴とする一般式

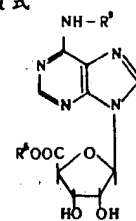


( 1 - a )

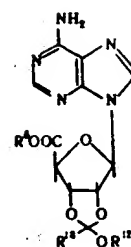
(但し、 $R^5$ は低級アルキル基を表わし、 $R^6$ は前記  
と同一意味を有する。)

で示されるアデノシン誘導体もしくはその薬理的に許容しうる鹽付加塩の製法。

## 9. 一般式


$$(1 - a')$$

(但し、 $R^1$ は低級アルキル基を表わし、 $R^2$ は低級

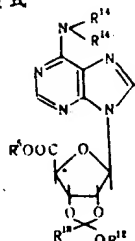


(2) 2000年12月31日

$R^1$  及び  $R^2$  は前記と同一意味を有する。）

で示されるアデノシン誘導体もしくはその薬理的に許容しうる酸付加塩の製法。

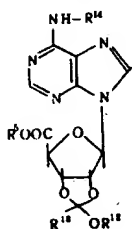
#### 11. 一般式



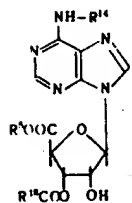
(I-c)

(但し、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は低級アルキル基を表わし、 $R^4$  は低級アルカノイル基を表わす。)

で示される  $N^6$ -ジアシルアデノシン誘導体を塩基で処理し、要すれば生成物をその薬理的に許容しうる酸付加塩に変換することを特徴とする一般式

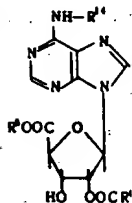


(I-d)



(I-e)

及び/又は

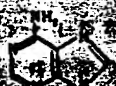


(I-e')

(但し、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記と同一意味を有する。)

で示されるアデノシン誘導体もしくはその薬理的に許容しうる酸付加塩の製法。

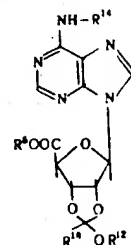
#### 13. 一般式



(但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同一意味を有する。)

で示されるアデノシン誘導体もしくはその薬理的に許容しうる酸付加塩の製法。

#### 12. 一般式

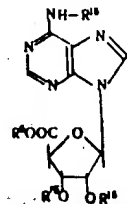


(I-f)

(但し、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は低級アルキル基を表わし、 $R^4$  は低級アルカノイル基を表わす。)

で示される  $N^6$ -アシルアデノシン誘導体を酸加水分解し、要すれば生成物をその薬理的に許容しうる酸付加塩に変換することを特徴とする一般式

誘導体を低級アルカノイル化剤と縮合反応させ、要すれば生成物をその薬理的に許容しうる酸付加塩に変換することを特徴とする一般式



(I-g)

(但し、 $R^1$  は低級アルキル基を表わし、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同一意味を有する。)

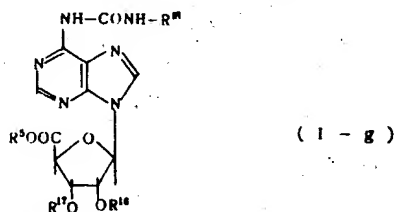
(但し、 $R^1$ は低級アルキル基を表わし、 $R^2$ 及び $R^3$ は低級アルカノイル基を表わす。)

で示される2', 3'-O-ジアシルアデノシン誘導体を一般式



(但し、 $R^{18}$ は低級アルキル基又はフェニル基を表わす。)

で示されるイソシアネート化合物と反応させ、要すれば生成物をその薬理的に許容しうる酸付加塩に変換することを特徴とする一般式



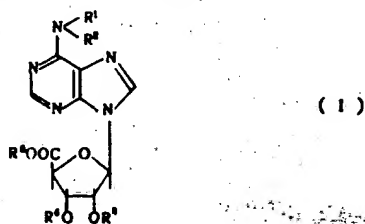
(但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^{18}$ は前記と同一意味を有する。)

で示されるアデノシン誘導体もしくはその薬理的に許容しうる酸付加塩の製法。

に許容しうる酸付加塩の製法、

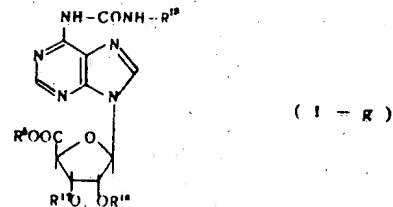
発明の詳細な説明

本発明は新規アデノシン誘導体及びその製法に関し、更に詳しくは一般式



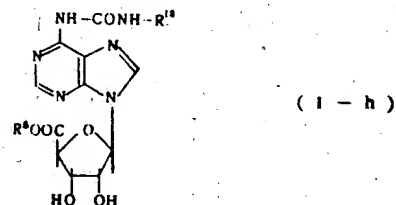
(但し、 $R^1$ は水素原子又は低級アルカノイル基を表わし、 $R^2$ は低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルキルカルボモイル基又はフェニルカルボモイル基を表わし、 $R^3$ 及び $R^4$ は低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルキルカルボモイル基又はフェニルカルボモイル基を表わす。)

#### 15. 一般式



(但し、 $R^1$ は低級アルキル基を表わし、 $R^2$ 及び $R^3$ は低級アルカノイル基を表わし、 $R^{18}$ は低級アルキル基又はフェニル基を表わす。)

で示されるN<sup>6</sup>-カルバモイルアデノシン誘導体を酸処理し、要すれば生成物をその薬理的に許容しうる酸付加塩に変換することを特徴とする一般式



(但し、 $R^1$ 及び $R^{18}$ は前記と同一意味を有する。)

で示されるアデノシン誘導体もしくはその薬理的

9-イル)-1-デオキシ-リボフラヌロン酸誘導体]及びその製法に関する。

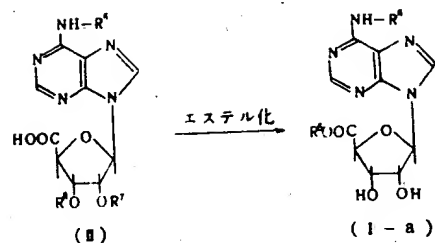
本発明のアデノシン誘導体(1)は新規化合物であり、優れた線溶促進作用を有する有用な医薬化合物である。

本発明のアデノシン誘導体としては、一般式(1)において、 $R^1$ が水素原子又は炭素数2-5のアルカノイル基であり、 $R^2$ が炭素数1-4のアルキル基、炭素数2-5のアルカノイル基、炭素数1-4のアルキル置換カルボモイル基又はフェニルカルボモイル基を表わす。

って水素原子、アセチル基もしくはプロピオニル基であるか、或いは両者が一緒になってメトキシエチリデン基を形成しており、 $R^2$ がメチル基である化合物が挙げられる。さらに好ましい化合物としては、一般式(1)において、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ がメチル基、アセチル基、メチルカルバモイル基又はフェニルカルバモイル基であり、 $R^3$ が水素原子、アセチル基又はプロピオニル基であり、 $R^4$ が水素原子又はアセチル基であり、 $R^5$ がメチル基である化合物が挙げられる。より好ましい化合物としては、3'-O-アセチル-N<sup>6</sup>-アセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル(即ち、 $\beta$ -D-1-(6-アセチルアミノ-9H-プリン-9-イル)-1-デオキシ-3-O-アセチル-リボフラヌロン酸メチルエステル)が挙げられる。

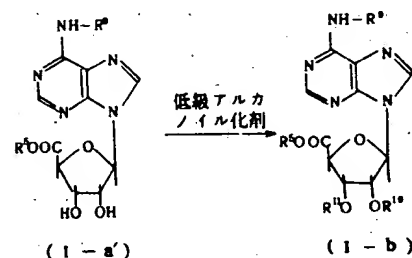
本発明によれば、アデノシン誘導体(1)は下記(A)~(H)で示される反応式に従って製造することができる。

(A)



(但し、 $R^3$ は低級アルキル基を表わし、 $R^1$ 及び $R^2$ は水素原子、或いは両者が一緒になって低級アルキリデン基を形成していることを表わし、 $R^4$ は前記と同一意味を有する。)

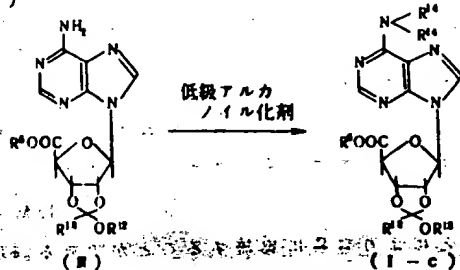
(B)



(但し、 $R^5$ は低級アルキル基又は低級アルキルカルバモイル基を表わし、 $R^1$ は低級アルカノイル基を表わし、 $R^2$ は水素原子又は低級アルカノイル基を表わし、 $R^3$ は前記と同一意味を有する。)

ルバモイル基を表わし、 $R^5$ は低級アルカノイル基を表わし、 $R^6$ は水素原子又は低級アルカノイル基を表わし、 $R^7$ は前記と同一意味を有する。)

(C)



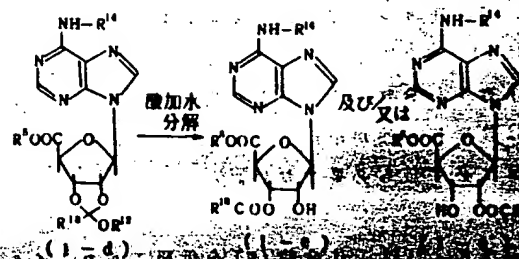
(但し、 $R^3$ 及び $R^5$ は低級アルキル基を表わし、 $R^1$ は低級アルカノイル基を表わし、 $R^2$ は前記と同一意味を有する。)

(D)



(但し、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記と同一意味を有する。)

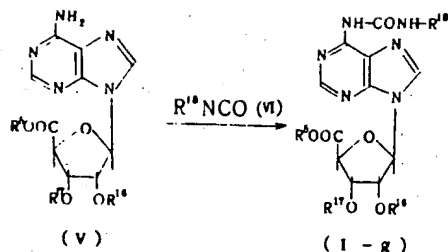
(E)



(但し、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は前記と同一意味を有する。)

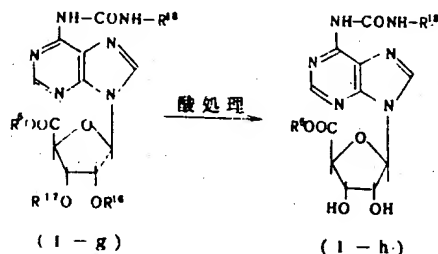


(G)



(但し、 $R^{18}$ 及び $R^{17}$ は低級アルカノイル基を表わし、 $R^{18}$ は低級アルキル基又はフェニル基を表わし、 $R^{17}$ は前記と同一意味を有する。)

(H)



(但し、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 及び $R^{19}$ は前記と同一意味を有する。)  
以下、(A)～(H)法を詳細に説明する。

(A) 法

(A)法によれば、化合物(II)をエステル化することにより化合物(1-a)が得られる。化合物(II)のエステル化は該化合物をチオニルハライド(例えば、チオニルクロリド)の存在下に低級アルカノール( $R^1OH$ 、但し $R^1$ は前記と同一意味を有する)と反応させることにより容易に実施することができる。本反応に用いられる低級アルカノールとしては、例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノールなどが好適に挙げられる。反応溶媒は上記低級アルカノールを過剰量用いることにより溶媒を兼ねることができる。本反応は20～50℃で実施するのが好ましい。

(B) 法

(B)法によれば、化合物(1-a')を低級アルカノイル化剤と縮合反応させることにより化合物(1-b)が得られる。化合物(1-a')と低級アルカノイル化剤との縮合反応は適当な溶媒中容易に実施することができる。本反応に用いられる低級アルカノイル化剤としては、例えば酢酸、プロピ

オン酸、酪酸などの無水物が好適に挙げられる。溶媒としては、例えばピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどを用いるのが好ましい。本反応は20～50℃で実施するのが好ましい。尚、酸無水物を化合物(1-a')に対し過剰に用いる場合は酸無水物が溶媒としても作用するため他の溶媒は必ずしも必要でない。

(C) 法

(C)法によれば、化合物(II)を低級アルカノイル化剤と縮合反応させることにより化合物(1-c)が得られる。化合物(II)と低級アルカノイル化剤との縮合反応は適当な溶媒中容易に実施すること

り、ピリジン、トリエチルアミンなどを用いるのが好ましい。また本反応は30～80℃で実施するのが好ましい。

(D) 法

(D)法によれば、化合物(1-c)を塩基で処理することにより化合物(1-d)が得られる。

化合物(1-c)を塩基で処理するには、化合物(1-c)をアンモニア水、ジメチルアミン水溶液、リエチルアミン、アニリンなどと接触することにより容易に実施することができる。本反応は0～50℃で実施するのが好ましい。

(E) 法

(E)法によれば、化合物(1-d)を低級アルカノイル化剤と縮合反応させることにより化合物(1-e)が得られる。

し い、

(F) 法

(F)法によれば、化合物(IV)を低級アルカノイル化剤と縮合反応させることにより化合物(1-f)が得られる。化合物(IV)と低級アルカノイル化剤との縮合反応は適当な溶媒中容易に実施することができる。本反応に用いられる低級アルカノイル化剤としては、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸などの酸無水物が好適に挙げられる。溶媒としては、例えばピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどを用いるのが好ましい。本反応は30~80℃で実施するのが好ましい。

(G) 法

(G)法によれば、化合物(V)を化合物(VI)と反応させることにより化合物(I-g)が得られる。化合物(V)と化合物(VI)との反応は適当な溶媒中容易に実施することができる。溶媒としては、例えばピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジオキサンなどを用いるのが好ましい。本反応は30~100℃で実施するのが好ましい。

能の副作用が主作用（すなわち、線溶促進作用）に比べ弱く、この点でも医薬として有用な化合物である。さらに、本発明の化合物(1)は低毒性であり、安全性の高い化合物である。さらにまた、既存の血拴溶解剤たるウロキナーゼは経口投与では線溶促進作用を発揮しないが、本発明化合物(1)は経口投与でも優れた線溶促進作用を発揮するという利点も有する。

本発明のアデノシン誘導体(1)を医薬として用いる場合、遊離塩基のままでも又その薬理的に許容しうる酸付加塩としても用いることができる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩の如き無機酸塩或いは酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩の如き有機酸塩が好ましく用いられる。

ALL INFORMATION CONTAINED  
HEREIN IS UNCLASSIFIED  
DATE 03-09-2001 BY 60322 UCBAW

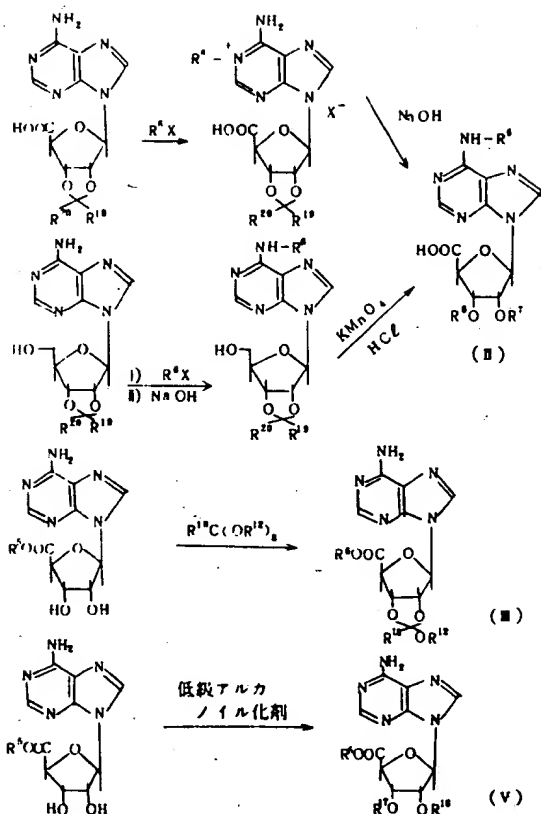
### (H) 法

GD法によれば、化合物(1-g)を酸処理することにより化合物(1-h)が得られる。化合物(1-g)の酸処理は該化合物を適当な溶媒中酸と接触させることにより容易に実施することができる。本反応に用いられる酸としては、例えば、塩化水素、臭化水素などが好適に挙げられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水などが好ましい。本反応は10～50℃で実施するのが好ましい。

上記の如くして得られる本発明の化合物 (1) は優れた線溶促進作用を有するため、例えば末梢動脈血栓症、肺塞栓症、冠動脈閉塞症、心筋硬塞症、脳血管閉塞症、網膜静脈血栓症などの血栓症或いは塞栓症の治療に有効に用いることができる。また、本発明のアデノシン誘導体 (1) は、一般にアデノシン骨格を有している化合物が有する副作用、例えば血圧低下、心拍数減少、冠血管拡張等の循環器系の副作用、尿排泄量抑制作用、血糖増加、血中FFA減少、血中乳酸量増加等の代謝機

(例えば、乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビット、グリシンなど)、潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールなど)、崩壊剤(例えば、馬鈴薯でんぷんなど)、湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウムなど)を用いることができる。投与剤型としては、例えば錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、注射剤の如き固型製剤或いは溶液、けん濁液の如き液状製剤として用いることができ、また経口投与に投与する場合は注射剤或は経口投与剤として用いられることもできる。

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS



(上記式中、 $R^{14}$ 及び $R^{15}$ は低級アルキル基を表わし、 $X$ はハロゲン原子を表わし、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{16}$ 及び $R^{17}$ は前記と同一意味を有する。)

#### 実験例

(ラット静脈注射による線溶促進作用)

検体化合物を生理食塩水に溶解し、この溶液をSD系雄性ラット(1群:4匹、6週令)の尾静脈に0.1ml/100g体重の割合で注射により投与した。投与5分後、エーテル麻酔下に腹部大動脈より採血し、アンブラス(Ambrus)らの方法(カレント・セラピューティック・リサーチ:第12巻、第7号、第451~473頁(1970年))により線溶活性を測定した。線溶促進作用はオイグロブリン凝塊(euglobulin clot)の溶解時間(ELTと略称する)を指標とし、下式より%活性を求め、その活性が10%以上である場合を有効と判定した。

線溶促進作用(%活性) =

$$\left( \frac{\text{対照群ELT平均値} - \text{検体投与群ELT平均値}}{\text{対照群ELT平均値}} \right) \times 100$$

尚、検討最高投与量は3mg/kgとし、この投与

量で有効と判定された場合には公比3で投与量を下げて行き、それぞれの化合物について最低有効投与量を求めた。

(ラット経口投与による線溶促進作用)

検体化合物を水に溶解し、該溶液をSD系雄性ラット(1群:3匹、7週令)にゾンダを用いて5ml/kgの割合で経口投与した。投与30分後、エーテル麻酔下に腹部大動脈より採血した。以後、上記静脈内投与の場合と同様にして線溶活性を測定し最低有効投与量を求めた。尚、検討最高投与量は100mg/kgとし、この投与量で有効と判定された場合には30、107.5mg/kgと投与量を下げて行き、それぞれの化合物について最低有効投与量を求めた。

#### 最大耐量

検体化合物の最大耐量を調べるため、

ラットに検体化合物を100mg/kgの割合で経口投与し、

結果は下記表の通りである。

表

| 検体化合物No. | 線溶促進作用(%活性)    |                | 最大耐量(mg/kg) |
|----------|----------------|----------------|-------------|
|          | 静脈内投与          | 経口投与           |             |
|          | 最低有効投与量(mg/kg) | 最低有効投与量(mg/kg) |             |
| 1        | 1.0            | 5.5            | 100         |
| 2        | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 3        | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 4        | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 5        | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 6        | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 7        | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 8        | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 9        | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 10       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 11       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 12       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 13       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 14       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 15       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 16       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 17       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 18       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 19       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 20       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 21       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 22       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 23       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 24       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 25       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 26       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 27       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 28       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 29       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 30       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 31       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 32       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 33       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 34       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 35       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 36       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 37       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 38       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 39       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 40       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 41       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 42       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 43       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 44       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 45       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 46       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 47       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 48       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 49       | 1.0            | 1.0            | 100         |
| 50       | 1.0            | 1.0            | 100         |

## 4. N'-フェニルカルバモイルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル

## 実施例 1

(1) 2',3'-O-イソプロピリデンアデノシン-5'-カルボン酸 30 g を N,N-ジメチルアセタミド 300 ml に溶解し、該溶液にヨウ化メチル 50 ml を氷冷下に加え室温で1夜かく拌する。混合物にエーテル 500 ml を加える。析出品をろ取し、エーテルで洗浄後乾燥することにより、2',3'-O-イソプロピリデン-N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸・ヨウ化水素酸塩 42 g を粗製物として得る。該粗製物 42 g を水酸化ナトリウム 7.6 g 含有水 150 ml に加え 80~90℃で30分間加熱する。冷後、混合物の液性を濃塩酸で pH 3~4 とし、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残査をアセトンから再結晶することにより、2',3'-O-イソプロピリデン-N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸 21.5 g を得る。収率：68.7%

M.p. 229~231℃ (分解)

3.70 (s, 3H, C<sub>5</sub>-COOCH<sub>3</sub>),4.50 (d, 1H, J=2Hz, C<sub>2</sub>-H),6.10 (d, 1H, J=6.0Hz, C<sub>1</sub>-H),8.20 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H), 8.35 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H)

## 実施例 2

(1) 2',3'-O-イソプロピリデンアデノシン 62 g を N,N-ジメチルアセタミド 150 ml に溶解し、該溶液にヨウ化メチル 40 g を加え室温で1夜かく拌する。混合物にエーテルを加える。沈殿物をろ取し、アセトンで洗浄する。沈殿物を水酸化ナトリウム 8 g 含有水 2 g に溶解し、該溶液を 80~90℃で40分間加熱する。冷後、母液溶液をクロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後減圧下に溶媒を留去することにより、2',3'-O-イソプロピリデン-N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸 31.6 g を白色粉末として得る。収率：53%

(2) 2',3'-O-イソプロピリデン-N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸 15.5 g をメタノール 300 ml に加え、該混合物にチオニルクロリド 4.3 ml を滴下後室温で1夜かく拌する。混合物にエーテルを加え、析出品をろ取する。結晶をエーテルで洗浄し、乾燥することにより、N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩 21.5 g を得る。収率：定量的

M.p. 168~170℃

N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩 3.4 g を水 20 ml に溶解し、該溶液の液性を5%炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とする。析出品を水で洗浄し、乾燥する。結晶をアセトン・メタノール混液から再結晶することにより、N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル (遊離塩基) 2.8 g を無色針状品として得る。収率：90%

M.p. 220~222℃

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :3.05 (d, 3H, J=5Hz, N'-CH<sub>3</sub>),

物の温度は40℃以下に保持する。滴下終了後、混合物を室温で2時間かく拌する。混合物にアセトン 20 ml を加え過剰の過マンガン酸カリウムを分解する。不溶物をろ去し、ろ液に濃塩酸 100 ml を加える。混合物を 60~70℃で2時間加熱する。冷後、混合物の液性を10%水酸化ナトリウム水溶液で pH 4~5 とする。沈殿物をろ取し、アセトンで洗浄後乾燥することにより、N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸 31.6 g を白色粉末として得る。収率：53%

(2) N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸 15.5 g をメタノール 300 ml に加え、該混合物にチオニルクロリド 4.3 ml を滴下後室温で1夜かく拌する。混合物にエーテルを加え、析出品をろ取する。結晶をエーテルで洗浄し、乾燥することにより、N'-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩 21.5 g を得る。収率：定量的

N<sup>1</sup>-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩 2.0 g をピリジン 20 ml に溶解し、該溶液に無水酢酸 2 ml を加え室温で 1 時間かく拌する。混合物にメタノール 10 ml を加え更に同温度で 5 分間かく拌する。混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残査をクロロホルムに溶解し、該溶液を 5 名炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残査をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）で精製することにより、2',3'-O'-ジアセチル-N<sup>1</sup>-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 2.10 g を白色粉末として得る。収率：93%

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

2.04 (s, 3H, C<sub>1</sub>-COCH<sub>3</sub>),  
2.15 (s, 3H, C<sub>2</sub>-COCH<sub>3</sub>),  
3.20 (broad d, 3H, N<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>),  
3.71 (s, 3H, C<sub>5</sub>-COOCH<sub>3</sub>),  
4.47 (d, 1H, J=3Hz, C<sub>4</sub>-H),  
6.43 (d, 1H, J=6.0Hz, C<sub>8</sub>-H).

2.35 (q, 2H, J=8Hz, C<sub>6</sub>-COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
3.00 (d, 3H, J=5Hz, N<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>),  
3.70 (s, 3H, C<sub>5</sub>-COOCH<sub>3</sub>),  
4.53 (d, 1H, J=4Hz, C<sub>4</sub>-H),  
6.30 (d, 1H, J=6Hz, C<sub>8</sub>-H),  
8.20 (s, 1H, C<sub>7</sub>-H), 8.35 (s, 1H, C<sub>9</sub>-H)

#### 実施例 5

(1) アデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 5.9 g, オルト酢酸メチル 7.2 g, トリクロロ酢酸 7.4 g 及びジオキサン 120 ml の混合物を 1 夜室温でかく拌する。反応混合物に 5 名炭酸水素ナトリウム水溶液 120 ml を加え、該混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）で抽出する。抽出液を水で洗浄し、乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残査をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）で精製することにより、2',3'-O'-ジメチルアミノ-N<sup>1</sup>-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 6.91 g を白色粉末として得る。収率：90%

8.55 (s, 1H, C<sub>7</sub>-H), 8.75 (s, 1H, C<sub>9</sub>-H)

#### 実施例 4

N<sup>1</sup>-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩 2.5 g をピリジン 5 ml に溶解し、該溶液にプロピオン酸無水物 2 ml を加え室温で 1 時間かく拌する。混合物にメタノール 10 ml を加え更に 5 分間かく拌する。混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残査をクロロホルムに溶解し、該溶液を 5 名炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残査をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）で精製する。得られる油状物をアセトンに溶解し、該溶液に 10 名塩化水素含有エーテル溶液を加える。析出品をろ取し、エーテルで洗浄後乾燥することにより、2'-O'-プロピオニル-N<sup>1</sup>-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩 1.68 g を白色粉末として得る。収率：57%

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

1.0 (t, 3H, J=8Hz, C<sub>3</sub>-COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

5.3 g をピリジン 50 ml に溶解し、該溶液に無水酢酸 7 ml 及び 4-ジメチルアミノピリジン 100 mg を加え 60℃ で 7 時間かく拌する。混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残査をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）で抽出し、該抽出液をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム）で精製することにより、2',3'-O'-ジメチルアミノ-N<sup>1</sup>-メチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 6.91 g を白色粉末として得る。収率：90%

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.56 (t, 3H, J=8Hz, C<sub>3</sub>-COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
2.28 (s, 3H, N<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>),  
2.35 (q, 2H, J=8Hz, C<sub>6</sub>-COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
3.70 (s, 3H, C<sub>5</sub>-COOCH<sub>3</sub>),  
4.53 (d, 1H, J=4Hz, C<sub>4</sub>-H),  
6.30 (d, 1H, J=6Hz, C<sub>8</sub>-H),  
8.20 (s, 1H, C<sub>7</sub>-H), 8.35 (s, 1H, C<sub>9</sub>-H)

4.68(d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ,  $C_4'-H$ ) 8.80(s, 1H,  $C_8-H$ )  
9.01(s, 1H,  $C_1-H$ )

## 実施例 10

N<sup>6</sup>-メチルカルバモイルアデノシン-5'-カル  
ボン酸メチルエステル 660 ㎎をピリジン 5 ml に溶  
解し、該溶液に無水酢酸 1 ml を加え室温で 1 夜か  
く拌する。混合物に n-ヘキサンを加えることに  
より、油状物を得る。該油状物をエーテルで処理  
することにより、2',3'-O-ジアセチル-N<sup>6</sup>-メチル  
カルバモイルアデノシン-5'-カルボン酸メチル  
エステル 600 ㎎を粉末として得る。収率：76.9%

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

2.05(s, 3H,  $C_4'-COCH_3$ ), 2.19(s, 3H,  $C_3'-COCH_3$ )  
2.95(d, 3H,  $J=4.6\text{Hz}$ ,  $-CH_3$ )  
3.84(s, 3H,  $C_1'-COOCH_3$ )  
4.87(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $C_4'-H$ )  
6.48(d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $C_1'-H$ )  
8.73(s, 1H,  $C_8-H$ ), 8.79(s, 1H,  $C_9-H$ )


## 実施例 11

2',3'-O-ジアセチルアデノシン-5'-カル

ボン酸メチルエステル 1.13 g, フェニルイソシ  
アネート 595 ㎎及びピリジン 15 ml を用い実施例  
9 の②と同様に処理することにより、N<sup>6</sup>-フェニ  
ルカルバモイルアデノシン-5'-カルボン酸メチ  
ルエステル 0.78 g を無色針状品として得る。収率  
：62.7%

M.p. 197-199 °C

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :

3.78(s, 3H,  $C_1'-COOCH_3$ )  
4.66(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $C_4'-H$ )  
6.24(d, 1H,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $C_1'-H$ )  
7.0-7.6(m, 5H, )  
8.74(s, 1H,  $C_8-H$ ), 8.95(s, 1H,  $C_9-H$ )

代理人 井理士 中 嶋 正 二

## 自発手続補正書

昭和 57 年 7 月 2 日

特許庁長官 殿

## 1. 事件の表示

昭和 57 年特許願第 51909 号

## 2. 発明の名称

アデノシン誘導体及びその製法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪府大阪市東区西町 3 丁目 21 番地 (〒541)

(296) 山辺製薬株式会社

〒541 大阪市東区西町 3 丁目 21 番地

代表者 松原 一 郎

〒541 大阪市東区西町 3 丁目 21 番地

〒541 大阪市東区西町 3 丁目 21 番地

(296) 山辺製薬株式会社

## 補正の内容

1. 明細書第 38 頁 11-18 行目の記載を下記  
の通り訂正する。

[ 1.66(s, 3H,  $C_1'-COCH_3$ ), 1.73(s, 3H,  $C_3'-COCH_3$ ),

2.85(d, 3H,  $J=4.6\text{Hz}$ ,  $-CH_3$ ), 3.84(s, 3H,  $C_1'-COOCH_3$ ),

3.34(d, 3H,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $C_1'-H$ ), 7.0-7.6(m, 5H, )

3.44(s, 3H,  $C_4'-COCH_3$ ), 3.34(s, 3H,  $C_3'-COCH_3$ ),

4.87(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $C_4'-H$ ), 4.97(d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $C_1'-H$ ),

8.26(s, 1H,  $C_8-H$ ), 8.45(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.95(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.5(s, 1H,  $C_8-H$ ), 8.5(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.5(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ), 8.94(s, 1H,  $C_9-H$ ),

ーカルボン酸メチルエステル 1.43 g, 無水酢酸 4 ml, 4-ジメチルアミノピリジン 50 ml 及びピリジン 15 ml の混合物を 50℃ で 6 時間かく拌する。混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残渣 (2,3'-O-メトキシエチリデン-N<sup>6</sup>-ジアセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル) にメタノール 4 ml 及び 3.6% アンモニア水 4 ml を加え室温に 30 分間放置する。混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム: メタノール = 95:5) で精製することにより, 2,3'-O-メトキシエチリデン-N<sup>6</sup>-アセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 1.26 g を白色粉末とし得る。収率: 80.6%

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

1.65, 1.72 (s, s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.62 (s, 3H, N<sup>6</sup>-COCH<sub>3</sub>),  
3.33, 3.39 (s, s, 3H, C<sub>5</sub>-COOCH<sub>3</sub>),  
3.43, 3.47 (s, s, 3H, -OCH<sub>3</sub>),  
4.85, 4.96 (d, d, 1H, J = 2Hz, J = 2Hz, C<sub>4'</sub>-H),  
6.26 (d, 1H, J = 6Hz, C<sub>1'</sub>-H).

#### 実施例 8

アデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 1.5 g をピリジン 50 ml に溶解し, 該溶液に無水酢酸 5 ml を加え 70℃ で 4 時間かく拌する。混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム) で精製することにより, 2,3'-O-ジアセチル-N<sup>6</sup>-アセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 1.1 g を白色粉末として得る。収率: 88%

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.07 (s, 3H, C<sub>5</sub>-COCH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, C<sub>4</sub>-COCH<sub>3</sub>),  
2.63 (s, 3H, N<sup>6</sup>-COCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, C<sub>5</sub>-COOCH<sub>3</sub>),  
4.82 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 6.36 (d, 1H, J = 5Hz, C<sub>1</sub>-H),  
8.77 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H), 8.77 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H).

#### 実施例 9

8.27 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H), 8.57 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H)

#### 実施例 7

2,3'-O-メトキシエチリデン-5'-カルボン酸メチルエステル 8.57 g を用い, 実施例 6 と同様処理する。得られる残渣 (2,3'-O-メトキシエチリデン-N<sup>6</sup>-アセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル) を 70% 酢酸水溶液 20 ml に溶解し, 該溶液を室温で 20 分間放置する。混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残渣をメタノールから再結晶することにより, 3'-O-アセチル-N<sup>6</sup>-アセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 6.0 g を無色針状品として得る。収率: 64.8%

M.p. 215 - 218℃ (分解)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

2.23 (s, 3H, C<sub>4</sub>-COCH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, N<sup>6</sup>-COCH<sub>3</sub>),  
3.81 (s, 3H, C<sub>5</sub>-COOCH<sub>3</sub>),  
4.75 (d, 1H, J = 2Hz, C<sub>4'</sub>-H),  
6.19 (d, 1H, J = 6.6 Hz, C<sub>1'</sub>-H), 8.46 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H),  
8.60 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H)

より, 2,3'-O-ジアセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 2.3 g を無色プリズム品として得る。収率: 90%

M.p. 212℃

(2) 2,3'-O-ジアセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 1.5 g をピリジン 25 ml に溶解し, 該溶液にメチルイソシアネート 0.5 g を加え 50℃ で 1 夜かく拌する。反応混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残渣 (2,3'-O-メトキシエチリデン-N<sup>6</sup>-アセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル) を 70% 酢酸水溶液 20 ml に溶解し, 該溶液を室温で 20 分間放置する。混合物を減圧下に濃縮して溶媒を留去する。残渣をメタノールから再結晶することにより, 3'-O-アセチル-N<sup>6</sup>-アセチルアデノシン-5'-カルボン酸メチルエステル 1.1 g を無色針状品として得る。収率: 88%

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:  
2.07 (s, 3H, C<sub>5</sub>-COCH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, C<sub>4</sub>-COCH<sub>3</sub>),  
2.63 (s, 3H, N<sup>6</sup>-COCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, C<sub>5</sub>-COOCH<sub>3</sub>),  
4.82 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 6.36 (d, 1H, J = 5Hz, C<sub>1</sub>-H),  
8.77 (s, 1H, C<sub>8</sub>-H), 8.77 (s, 1H, C<sub>2</sub>-H).



特開昭58-167598(13)

3.33( $\delta$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ ), 3.39( $\delta$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ ), 3.43( $\delta$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ ),  
3.47( $\delta$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ ), 4.85(d,  $J=2\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ ), 4.96(d,  $J=2\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ )

代理人 井理士 中 嶋 正 二

